

Orala infektioner i kroniska inflammatoriska tarmsjukdomar

Freja Frankenhaeuser

Odontologie kandidat

Avdelningen för orala och maxillofaciala sjukdomar

Helsingfors 27.05.2021

Avhandling

freja.frankenhaeuser@helsinki.fi

Handledare: Jukka H. Meurman

HELSINGFORS UNIVERSITET

Medicinska fakulteten

HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta – Fakultet – Faculty Medicinska fakulteten		Koulutusohjelma – Utbildningsprogram – Degree Programme Avdelningen för orala och maxillofaciala sjukdomar	
Tekijä – Författare – Author Freja Sofia Frankenhaeuser			
Työn nimi – Arbetets titel – Title Orala infektioner i kroniska inflammatoriska tarmsjukdomar			
Oppiaine/Opintosuunta – Läroämne/Studieinriktning – Subject/Study track Odontologi			
Työn laji – Arbetets art – Level Fördjupade studier	Aika – Datum – Month and year 27.05.2021	Sivumäärä – Sidoantal – Number of pages 39	
Tiivistelmä – Referat – Abstract Inflammatoriska tarmsjukdomar (IBD) är en paraplyterm för Crohns sjukdom (CD) och ulcerös kolit (UC). Sjukdomarna har en stark koppling till munhålan och dess infektioner. IBD patienter uppvisar flertalet orala symptom i munnen, så som mukobuckal hyperplasi, gingival svullnad, ulcerationer, aftor, candida, lichen planus, leukoplack, orofacial granulomatos, pyostomatitis vegetans och recidiverande aftös stomatit. Orala infektioner är ett utbrett folkhälsoproblem och även inflammatoriska tarmsjukdomar kan redan klassas som en folksjukdom tack vare sin stora incidens. Gemensamma etiologiska faktorer och interaktioner mellan olika orala infektioner och inflammatoriska tarmsjukdomar är en viktig del i pusslet för att förstå sjukdomarnas patofysiologi. I denna litteraturoversikt tas orala symptom, karies, gingivit, parodontit och oral candidos samt deras anknytningar till kroniska inflammatoriska tarmsjukdomar upp.			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Orala infektioner, kroniska inflammatoriska tarmsjukdomar, parodontit, karies, candida			
Ohjaaja tai ohjaajat – Handledare – Supervisor or supervisors Jukka H. Meurman			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Helda			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information			

Abstrakt.....	5
Introduktion	6
Kroniska inflammatoriska sjukdomar	9
<i>Crohns sjukdom.....</i>	<i>9</i>
Prevalens	9
Etiologi.....	9
Mikrobiota	10
Immuno- och icke-immuno-modulerade symptom.....	10
Genetik.....	10
Rökning.....	11
Miljöfaktorer.....	11
Patologi.....	11
Behandlingsstrategier	12
Diagnostiska medel.....	12
Vård.....	12
Medicinsk vård.....	13
<i>Ulcerös kolit.....</i>	<i>13</i>
Prevalens	14
Etiologi.....	14
Gener	14
Miljöfaktorer.....	14
Rökning.....	15
Patologi.....	15
Behandlingsstrategier	15
Diagnostiska verktyg.....	15
Läkemedel.....	16
<i>Orala symptom vid IBD.....</i>	<i>17</i>
Crohns sjukdom.....	17
Orala symptom	17
Orofacial granulomatos.....	17
Ulcerös kolit	18
Orala symptom:	18
Pyostomatitis vegetans.....	18
Recidiverande aftös stomatit	18
<i>Karies.....</i>	<i>19</i>
<i>Karies och IBD</i>	<i>19</i>
Bakterier	20
Oral hälsa och matvanor	20
<i>Gingivit.....</i>	<i>21</i>
<i>Parodontit.....</i>	<i>21</i>
Prevalens	22
Etiologi.....	22

<i>Parodontit och IBD</i>	22
Gemensamma riskfaktorer	23
Immunförsvarets roll	23
Rökning	24
aMMP-8	24
Bakterier	25
Mediciners inverkan	26
<i>Slemhinnorsjukdomar (Candida)</i>	26
Prevalens	27
Etiologi och patogenes	27
<i>Oral candida och IBD</i>	27
Diskussion och slutsats	28
Konklusion	31
Referenser	32

Abstrakt

Inflammatoriska tarmsjukdomar (IBD) är en paraplyterm för Crohns sjukdom (CD) och ulcerös kolit (UC). Sjukdomarna har en stark koppling till munhålan och dess infektioner. IBD patienter uppvisar flertalet orala symptom i munnen, så som mukobuckal hyperplasi, gingival svullnad, ulcerationer, aftor, candida, lichen planus, leukoplack, orofacial granulomatos, pyostomatitis vegetans och recidiverande aftös stomatit. Orala infektioner är ett utbrett folkhälsoproblem och även inflammatoriska tarmsjukdomar kan redan klassas som en folksjukdom tack vare sin stora incidens. Gemensamma etiologiska faktorer och interaktioner mellan olika orala infektioner och inflammatoriska tarmsjukdomar är en viktig del i pusslet för att förstå sjukdomarnas patofysiologi. I denna litteraturöversikt tas orala symptom, karies, gingivit, parodontit och oral candidos samt deras anknytningar till kroniska inflammatoriska tarmsjukdomar upp.

Introduktion

Inflammatoriska tarmsjukdomar (IBD) är en paraplyterm för inflammatoriska tarmsjukdomar som Crohns sjukdom (CD), ulcerös kolit (CU) och mellanformen IBD unclassified (IBDU). Till mellanformen IBDU hör runt en tiondel av alla med sjukdomarna; då det kan vara svårt att skilja mellan diagnoserna vid sjukdomsutbrottet.

Ute i världen är ulcerös kolit vanligare än Crohns sjukdom, det samma gäller Finland. I Finland är den årliga incidensen 25/100 000 till 9/100 000 (Sipponen 2020a, 2020b). Hos barn har detta förhållande skiftat, där incidensen bland barnpatienter är större för Crohns sjukdom (Kolho 2019). Incidensen för IBD är redan så stor att man redan kan tala om att det är en ny folksjukdom.

Symptomen för både Crohns sjukdom och ulcerös kolit liknar varandra till stor del och såväl etiologin som läkemedelsbehandlingen går långt hand i hand. Båda sjukdomar uppvisar även orala symptom, även om Crohns sjukdom gör detta till en högre grad än ulcerös kolit.

Detta arbete grundar sig på litteraturgranskning av PubMed databas med följande nyckelord: Oral infections, periodontitis, periodontal disease, caries (dental caries), candida (Candida albicans och non-albicans Candida), oral yeast infection, Porphyromonas gingivalis, Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Treponema denticola, Tannerella forsythia, Prevotella intermedia, Fusobacterium nucleatum, Streptococcus anginosus, Streptococcus mutans och Streptococcus viridans tillsammans med Inflammatory bowel disease, Crohn's disease och Colitis ulcerosa. Andra textkällor som litteraturgranskningen baserar sig på är Duodecim, Finska Läkaresällskapets handlingar och Leena Halmes avhandling. Artikeln är en deskriptiv sammanfattning av orala infektioners betydelse i Crohns sjukdom och ulcerativ kolit.

I litteraturgranskningen hittades 2951 vetenskapliga skrifter från åren 1983 – 2020 på PubMed (se tabell 1). Av dessa valdes 109 ut för genomläsning och sammanlagt 49 blev slutligen medtagna i denna litteraturöversikt (se tabell 2).

Tabell 1. Resultatet av litteratursökningen med nyckelord.

PubMeds datasökning Sökord/sökord	IBD	Crohn's disease	Colitis ulcerosa
Oral infections	898	436	333
Periodontitis	171	106	58
Periodontal disease	205	145	66
Caries (dental caries)	48	27	17
Candida (candida albicans, non-albicans candida)	111	60	41
Oral yeast infection	23	13	4
Porphyromonas gingivalis	13	4	1
Aggregatibacter actinomycetemcomitans	4	2	0
Treponema denticola	2	1	1
Tannerella forsythia	0	0	0
Prevotella intermedia	7	2	1
Fusobacterium nucleatum	45	10	15
Streptococcus anginosus	5	3	2
Streptococcus mutans	16	6	5
Streptococcus viridans	23	12	9
Totalt antal*	= 1571	= 827	= 553

*Antalen tar inte hänsyn till eventuella dubletter av artiklar som uppkommit mellan de olika sökorden.

Tabell 2. Resultatet av artiklar medtagna efter genomläsning.

PubMeds datasökning Sökord/sökord	IBD	Crohn's disease	Colitis ulcerosa
Oral infections	4	4	3
Periodontitis	5	2	2
Periodontal disease	5	3	0
Caries (dental caries)	5	1	0
Candida (candida albicans, non-albicans candida)	0	1	1
Oral yeast infection	3	0	0
Porphyromonas gingivalis	0	0	0
Aggregatibacter actinomycetemcomitans	1	0	0
Treponema denticola	0	0	0
Tannerella forsythia	0	0	0
Prevotella intermedia	0	0	0
Fusobacterium nucleatum	2	3	1
Streptococcus anginosus	0	0	0
Streptococcus mutans	2	0	0
Streptococcus viridans	1	0	0
Totalt antal**	= 28	=14	= 7

** Inga dubletter förekommer

Kroniska inflammatoriska sjukdomar

Crohns sjukdom

Sjukdomens vanligaste symptom är diarré, blodig avföring, magsmärtor, feber och viktminskning (Torres et al. 2017; Sipponen 2020a). Sjukdomen kan lokaliseras längs hela mag- och tarmkanalen. Således kan också placeringen av ulcerationerna variera från patient till patient. Den vanligaste lokaliseringen av ulcerationerna hittas hos 30% av fallen i tunntarmen, 25–30 % av fallen i tjocktarmen och de övriga 40% är ileokoliska (Sipponen 2020a).

Andra symptom som korrelerar med sjukdomen hittas vanligtvis på andra ställen runtom i kroppen. Till dessa symptom hör perifer ledsmärta, sakrolit, uveit/druvhinneinflammation, sklerit och urinvägsinflammation (Sairenji, Collins, and Evans 2017). Sjukdomen kan också orsaka fistlar, aftor, blödande tarmar och förträngningar i tarmkanalen (Seyedian, Nokhostin, and Malamir 2019). Kroppens försvar mot *Candida Albicans* sänks också i samband med sjukdomens medicinering, vilket leder till en sämre tolerans mot jästsvamps-infektioner (Stamatiades et al. 2018).

Prevalens

Den årliga incidensen för Crohns sjukdom är högst i Australien, där den ligger på 29/100 000 per år (Torres et al. 2017). I Finland är incidensen lite lägre på 9/100 000 per år (Sipponen 2020a). Prevalensen för sjukdomen har ökat explosionsartat de senaste årtiondena och trenden verkar inte sakta ned, tvärtom. Hos barn och unga har den årliga incidensen av IBD stigit i en fruktansvärd takt och är nu 15/100 000 per år (Kolho 2019).

Den högsta incidensen för Crohns sjukdom hittas i Norden, Västra Europa, Nordamerika och Australien. CD kan uppkomma redan hos barn och unga, men bryter normalt ut hos vuxna i åldern 20–30 år, då de första symptomen slår ut (Torres et al. 2017).

Etiologi

Sjukdomens bakomliggande orsak och dess sjukdomsmekanism är okänd. Faktorer som påverkar sjukdomen, dess uppkomst och förlopp, är rökning, genetik, näring och intestinal mikrobiota.

Mikrobiota

En förändring i tarmens mikrobiota, dysbios, har blivit kopplad till en aktiv Crohns sjukdom (Albenberg, Lewis, and Wu 2012; Schirmer et al. 2019). Den västerländska livsstilen, som kännetecknas av frekvent användning av socker, kolhydrater och fett, tros vara den bakomliggande orsaken till dysbiosen i GI-kanalen. Ökandet av IBD i Asien och Afrika antas vara ett bevis på detta. En diet med höga mängder socker, kolhydrater och fett tycks öka risken för sjukdomen (Owczarek et al. 2016). Näringsbrist är också vanligt.

En stor användning av linolsyra leder till en 2,5 gånger högre risk att utveckla Crohns sjukdom. Detta kan förklara upp till 1/3 av alla fall (Tjonneland et al. 2009; Owczarek et al. 2016). Det har påvisats att bifidobakterierna i tarmen är färre hos patienter med IBD. Dessa bakterier är en essentiell del i regleringen av butyratproduktionen i tarmarna. Butyrat verkar ha en anti-inflammatorisk verkan i tarmarna (Michielan and D'Inca 2015; Packey and Sartor 2009; Cao, Shen, and Ran 2014). Ett område som behöver undersökas närmare är vilken roll mikrobiotan, virus och bakteriofager spelar i sjukdomens begynnelse och förlopp.

Immuno- och icke-immuno-modulerade symptom

Extraintestinala symptom är vanliga hos 6–47% av patienterna med CD (Vavricka et al. 2013). Symptomen är uppdelade i immuno-modulerade, var immunförsvaret är i nyckelposition, eller icke-immuno-modulerade symptom, där immunförsvaret inte spelar en betydande roll. Till de extraintestinala symptomen hör hud-, mun-, ögon-, lever- och ledsjukdomar (Sairenji, Collins, and Evans 2017). Dessa symptom uppenbarar sig hos $\frac{1}{4}$ av patienterna vid utbrottet av sjukdomen och för resten i ett senare skede av sjukdomsförloppet (Vavricka et al. 2015). De immuno-modulerade symptomen är högst antagligen hopknutna till T-celler, cytokiner och autoantigener och deras roll i inflammationsreaktionen (Indriolo et al. 2011).

Ökningen i incidensen av CD kan också vara kopplad till antibiotikabehandlingar under barndomen (Kolho 2019).

Genetik

Genetiken anses vara en viktig del i sjukdomens uppkomst. Singel nukleotid polymorfismer, (eng. singel nucleotide polymorphisms, SNPs) har lyckats kopplas till CD (Jostins et al. 2012). Epigenetik är en annan grundpelare i förståelsen för

sjukdomens etiologi, med DNA metylering, histoner och RNA interferoner som viktigaste element (Ventham et al. 2013).

Fukocylinterferas 2-genen (FUT2) hittas hos 18% av insjuknade i IBD hos den finländska befolkningen. FUT2 genen reglerar A-, B- och H-blodgruppsantigenernas mängd i tarmmassan. En brist på dessa antigener kan i värsta fall påverka mikrobiomens sammansättning i tarmen och ha en negativ effekt på immunförsvaret (Parmar et al. 2012). I IBD sjukdomarna minskar också *Faecalibacterium prausnitzii* (Fp) (Cao, Shen, and Ran 2014). Fp är den vanligaste anaeroba bakterien i avföring och tros ha en anti-inflammatorisk verkan. Fn inducerar IL-10 och blockar således NF κ B signalrutten (Packey and Sartor 2009).

Rökning

Rökning har negativ inverkan på sjukdomen och kan förvärra sjukdomsbilden eftersom tobaksrökning ökar inflammationen (Mahid et al. 2006). Rökning tros vara en av de faktorer som kan trigga sjukdomsutbrottet. Rökning försämrar också tillfrisknandet efter operation och minskar framgångsgraden för operationerna (Burr et al. 2019).

Miljöfaktorer

Det finns flera miljöfaktorer som inverkar på Crohns sjukdom. Urbant leverne, matvanor (främst frekvent användning av socker), antibiotikaanvändning och vitamin D-brist är riskfaktorer för sjukdomen. Skyddande faktorer är motion, höga D-vitaminnivåer och att bli utsatt för olika mikrober. Exempel på främjande sätt att bli utsatt för mikrober är att dela säng med någon, amning eller genom att ha flera syskon och djur hemma (Piovani et al. 2019).

Livskvaliteten minskar också hos personer med Crohns sjukdom. Sömnsvårigheter är prominenta hos IBD patienter, men det är svårt att avgöra huruvida sömnsvårigheterna beror på sjukdomen eller är en effekt av den (Parekh et al. 2015).

Patologi

Patofysiologin hos Crohns sjukdom är fortfarande okänd. Orsaken till sjukdomens utbrott är antagligen en samrådan mellan miljöfaktorer, försvagad epitelialfunktion, genetisk betingelse, dysbios och den värdspecifika responsen från immunförsvaret (Torres et al. 2017). Sjukdomen påverkar Th-1 och Th-17 cellerna i kroppen och deras funktion. Dessa celler utgör grunden för immunresponsen i sjukdomen, vilket leder till inflammation i tarmens mukosa (Indriolo et al. 2011). Brister i interleukin 10 (IL-10)

receptorn och därmed i IL-10 signalrutten har upptäckts hos Crohns sjukdom och kan vara en av sjukdomens huvudmekanismer (Loddo and Romano 2015).

Behandlingsstrategier

Diagnostiska medel

Kalprotektin som tas från avföringen är den främsta indikatorn för Crohns sjukdom. Koncentrationen av kalprotektin ökar i avföringen i takt med att sjukdomen blir mer aktiv. Andra laborietest som kan vara en indikator på Crohns sjukdom är serumalbumin, vilket kan vara lindrigt förhöjt hos barn eller för lågt plasmaalbumin hos vuxna (Torres et al. 2017; Sipponen 2020a; Kolho 2018). Förhöjd blodsedimentering och CPR, samt förhöjt leuko- och trombocytos är andra vanliga laboriefynd. Mild anemi är också relaterat till Crohns sjukdom.

Via endoskopi, kan partiell eller generell inflammation av tarmarna samt mukösa förändringar upptäckas. De viktigaste förändringarna är kullerstensutséende, ulcerationer och konstriktioner hos tarmarna. Ileokoloskopiska histologiprover är den primära undersökningen i Finland. I dessa ses ackumulering av granulationsceller och en kronisk inflammation som sprids igenom tarmväggen, åtminstone till submukosan i de kliniska proverna (Sipponen 2020a).

Vård

Näringslösning (Exclusive enteral nutrition EEN) kan användas vid behandling av CD i några veckor. Näringslösningen brukar hjälpa så länge behandlingsformen pågår, men när patienten återgår till vanlig föda utan medicinering blir sjukdomen sämre igen. EEN har haft en positiv inverkan på en del av patienterna och är en av de få godkända dieterna för patienter med CD. EEN är speciellt vanlig vid vård av barn och unga med Crohns sjukdom (Cucinotta, Romano, and Dipasquale 2021). Det finns en hypotes om att FODMAP-dieten kan förbättra patienternas sjukdomsbild. FODMAP (FODMAPs--Fermentable Oligo-, Di- and Mono-saccharides And Polyols) teorin baserar sig bl.a. på att ett ökat socker kan vara en riskfaktor för sjukdomen (Gibson and Shepherd 2005). Patienter har rapporterat att mycket vete, socker, mjölk och fettprodukter subjektivt har förvärrat deras sjukdomsbild och symptom. Trots detta har man hittills inte kunnat bevisa att näringsämnen skulle vara en huvudreglerare för aktiviteten i sjukdomen. Fekal transplantationsbehandling har inte ansetts hjälpa, vilket också tyder på att mikrobiotan kanske inte är huvudorsaken.

Komplikationer hos sjukdomen kräver oftast kirurgisk intervention. De vanligaste komplikationerna som kräver kirurgiska åtgärder är fistlar, abscesser och fysiska förträngningar i tarmen (Aaltonen et al. 2018; Bernell, Lapidus, and Hellers 2000). Framgångsgraden av kirurgin varierar och slutresultatet kan förändras beroende på undernäringens grad hos patienten. Undernäringen beror på komplikationerna som uppstått i tarmarna till följd av sjukdomen, vilket begränsar upptaget av näringsämnen. Användningen av immunosuppressiva läkemedel har en negativ inverkan på tillfrisknandet och prognosen efter operationen. Omkring 30% av alla patienter som genomgått operation till följd av Crohns sjukdom kommer att behöva genomgå åtminstone en till operation (Toh et al. 2018). Lokaliseringen av den nya operationen är antingen på den gamla kirurgiska sömmen eller på ett nytt ställe i tarmkanalen.

Medicinsk vård

Läkemedelsbehandlingen botar inte patienten, utan används i syftet att lindra komplikationerna och symptomen (Sipponen 2020a) samt begränsa sjukdomsförloppet.

Den huvudsakliga läkemedelsbehandlingen för Crohns sjukdom har varit biologiska och immunosuppressiva läkemedel med TNF- α -blockare som huvudsaklig aktör och huvudintresse för majoriteten av forskningen på området (Baumgart and Sandborn 2012). Till immunosuppressiva läkemedel hör Azatioprin och Metotrexat, vilka också kan lyckas förlänga perioden då TNF- α -blockare fungerar hos patienten. Detta beror på att de till en viss grad kan motverka kroppens uppbyggnad av immunitet mot läkemedlet (Neurath 2017).

För tillfället finns det redan några olika alternativa läkemedel på marknaden, vilka används när TNF- α -hämmarna anses vara effektlösa. Dessa klassificeras som cytokinmedierande läkemedel. Vedolizumab är en α -4- β -7 intergrinhämmare som fungerar genom att ha en negativ inverkan på aktiverade leukocyter, vilket hindrar dem från att fästa sig vid slemhinnan (Torres et al. 2017). Ett annat cytokinmedierande läkemedel är Ustekinumab, vars verkningsmekanismen är att blockera interleukin (IL) 12 och 23 (Feagan et al. 2016).

Ulcerös kolit

Ulcerös kolit är en kronisk gastrointestinal inflammatorisk sjukdom, vilken blommar upp i tjocktarmen och ändtarmen. De vanligaste symptomen på sjukdomen är diarré, blod i avföringen under en längre tid, rektal blödning, flytande avföring och magsmärtor. Symptomen uppkommer och kan pågå allt från veckor upptill månader

innan sjukdomen diagnostiseras. Feber och viktninskning är symptom som normalt indikerar på en allvarligare version av sjukdomen (Sipponen 2020b).

Ulcerös kolit associeras med ett antal andra sjukdomar. Hit hör bl.a. cancer, artrit, episklerit (Feuerstein and Cheifetz 2014). Orala sjukdomar och symptom kan även ses innan sjukdomens utbrott.

Prevalens

Incidensen i Finland är runt 25/100 000 årligen (Sipponen 2020b) och prevalensen är runt 550/100 000. Ulcerös kolit är mer förekommande än Crohns sjukdom i såväl Finland som i resten av världen. Ulcerös kolit är vanligast i samma områden som Crohns sjukdom, d.v.s. i västerländska länder som Norden, Västeuropa, Australien och Amerika (Ordás et al. 2012).

Etiologi

Gener

Gener och specifikt nära släktskap med en insjuknad i UC är den största enskilda riskfaktorn för sjukdomen (Ordás et al. 2012; Adams and Bornemann 2013).

Gener som styr inflammatoriska signalrutter är kopplade till IBD. Till dessa hör gener som styr autofagi, cytokiner, interleukin (IL)-23, T-hjälpar 17 cell signalrutten samt nukleotid-bindande oligomerisations domän 2 (Park et al. 2017).

Miljöfaktorer

Västerländska länder har en högre incidens av sjukdomen och detta kan bero på livsstilen och hygiennivån. Högre hygiennivåer förhindrar enterala infektioner under barndomen, men kan vara orsaken till att det mukosala immunsystemet inte fungerar tillräckligt bra senare i livet (Ordás et al. 2012; Adams and Bornemann 2013). Gastrointestinala infektioner ökar sannolikheten för att utveckla IBD. Detta beror antagligen på dysbios i tarmfloran till följd av infektionen (Porter et al. 2008).

I övrigt har immunförsvarets aktivering samt diet kopplats ihop med sjukdomens utbrott, i stil med CD (Adams and Bornemann 2013). Ett högt sockerintag, användning av artificiella sötningsmedel och komplexa kolhydrater verkar öka risken för att utveckla sjukdomen (Owczarek et al. 2016; Du and Ha 2020). Framförallt läskedrycker är en riskfaktor för UC.

Skyddande faktorer för sjukdomen är te, ammande och att ha genomgått en blindtarmsoperation (Piovani et al. 2019).

Rökning

I motsats till Crohns sjukdom har det visat sig att rökning skyddar mot utveckling av ulcerös kolit. För rökande patienter med ulcerös kolit är symptomen och sjukdomsgången lindrigare än hos andra patienter (Mahid et al. 2006). Rökningens biverkningar är ändå större än nyttorna hos UC patienter (Blackwell et al. 2019).

Patologi

Sjukdomsmekanismen är fortfarande okänd.

Crohns sjukdom och ulcerös kolit har många gemensamma patofysiologifaktorer, som bristande epitelialfunktion, dysbios i tarmfloran och dysreglering av de immunologiska reaktionerna (Ordás et al. 2012). Skillnaden verkar främst ligga i att det skulle vara olika T-cellmedierade signalrutter som är berörda i CD och UC.

Hos UC patienter verkar det främst uppvisas störningar i Th-2 signalrutten. Interleukinerna IL-4 och IL-13 är här viktiga faktorer. Forskning har visat att blockering av IL-13 samt ”natural killer” T-celler skyddar mot UC. Dessa antas därför vara i en nyckelroll i ulcerös kolits patogenes (Heller et al. 2005; Ordás et al. 2012; Fuss et al. 2004).

IBD ökar tjocktarmscancerrisken hos patienter genom att inflammationen både har en positiv effekt på onkogen signalrutter likväl som underlättar angiogenesen (Rizzo et al. 2011). I medeltal insjuknar 1,7 – 3,7 % av alla UC patienter i tjocktarmscancer (Eaden, Abrams, and Mayberry 2001; Jess, Rungoe, and Peyrin-Biroulet 2012).

Behandlingsstrategier

Sjukdomen kan inte botas, utan vården baserar sig på att underlätta symptomen via medicinering. Målet är att lugna sjukdomsbilden och därmed uppnå en mindre allvarlig och samtidigt mer stabil variant av sjukdomen, vilken patienten kan leva med (Sipponen 2020b).

Diagnostiska verktyg

Kalprotektin-nivåerna i avföringen ären indikator på aktiviteten hos sjukdomen och kan användas för att screena för IBD sjukdomar, såväl som för ulcerös kolit som för Crohns sjukdom (Adams and Bornemann 2013). Andra laboratorieprov som kan användas är CPR, Krea, Albumin m.fl. (Sipponen 2020b).

Iloeskopiska undersökningar används som ett kompletterande hjälpmedel för att diagnostisera sjukdomen. Olika upptäckter som tyder på ulcerös kolit är rödhet, ulceration och erosion av tjocktarmens mukosa (Sipponen 2020b). Sensitivitet och att den mukösa membranen börjar blöda vid kontakt är också vanligt. Att det distinkta mönstret hos blodkärlen i tjocktarmen gått förlorat är även kopplat till sjukdomen. Det är vanligt att biopsier tas och de histologiska fynden kan till en viss grad variera (Ordás et al. 2012).

Läkemedel

Vid behandling av ulcerös kolit används ett flertal läkemedel. Läkemedlen kan inte bota sjukdomen utan används för att lindra symptomen och nå en stabil mindre allvarlig nivå av sjukdomen som patienten kan leva med. Vården varierar delvis på grund av var i tjocktarmen inflammationen är och dels hur allvarlig sjukdomsbild det är frågan om. I Sigma och proktit används Masalazin suppositorier (rektala stolpiller), 5-ASA-lavemang, lokala kortisonpreparat samt Budesonid lavemang (Sipponen 2020b).

Vid lindrig sjukdom används främst mezalazin och sulfalazin, medan medelsvår brukar kräva användning av kortikosteroider. Prednisolon, 5-ASA och glukokortikoider kan vara effektiva i vissa fall av sjukdomen och används framför allt i upprätthållningsvården (maintenance treatment) (Ordás et al. 2012; Ungaro et al. 2017).

Biologiska läkemedel används också i likhet med vården vid Crohns sjukdom. TNF- α -blockare är den populäraste varianten av biologiska läkemedel (Torres et al. 2017). Det mest problematiska med TNF- α -blockarna är att många patienter bildar immunitet eller får en märkbart sämre effekt av dem redan inom ett år (Ben-Horin & Chowers 2011). Andra nya biologiska läkemedel har också tagits fram på marknaden, såsom integrinblockaren Vedolizumab och interleukin 12 och 23 blockaren Ustekinumab (Torres et al. 2017; Feagan et al. 2016). Vid ulcerös kolit kan även januskinasblockaren Tofasintin användas. Här skiljer sig användningen av biologiska läkemedel främst från de som används i behandlingen av Crohns, eftersom man inte kunnat påvisa att januskinasblockare skulle vara effektiv mot Crohns (Sandborn et al. 2014).

En sista behandlingsform som visat sig effektiv och lovande för att kunna bota sjukdomen är fekal transplantation (Costello et al. 2017). 20–30% av patienterna med UC kommer också att behöva genomgå operation (Leijonmarck, Persson, and Hellers 1990).

Orala symptom vid IBD

Crohns sjukdom

Orala symptom

Orala kliniska symptom är kullerstensutseende, svullnad i läppar och kindens mukosa, slemhinnornas rodnad, orala ulcerationer, mukösa lesioner samt hyperplasi av slemhinnan. (Brito et al. 2008; Halme et al. 1993; Grössner-Schreiber et al. 2006; Lankarani, Sivandzadeh, and Hassanpour 2013). Det är möjligt att de första synliga symptomen på Crohns sjukdom påträffas i munnen. Till dessa symptom klassas gingivit, aftös stomatit och/eller orofacial granulomatos (Kolho 2019).

Orala lesioner är i allmänhet inte så vanliga hos vare sig IBD patienterna eller kontrollgrupperna, men frekvensen är högre hos IBD patienterna än hos kontrollgruppen. Antalet IBD patienter med orala lesioner är 10–23% (Koutsochristou et al. 2015; Vavricka et al. 2013). Det är vanligt att IBD patienterna dessutom har ett större antal lesioner i jämförelse med kontrollgruppen (Grössner-Schreiber et al. 2006).

Orofacial granulomatos

Orofacial granulomatos (OFG) uppvisar sig som granulomatisk inflammation i mun- och ansiktsregionen hos patienterna. Hos unga patienter med OFG uppkommer symptom som tyder på Crohns sjukdom hos 40–50% (Rowland, Fleming, and Bourke 2010). Hos vuxna är andelen betydligt lägre och varierar mellan en tiondel upp till två femtedelar av patienterna (Challacombe 1997). Kopplingen mellan OFG och CD är känd sedan många år, men än idag är det oklart ifall OFG är en egen sjukdomshelhet eller ifall det i själva verket skulle vara Crohns sjukdom som uppkommit i munnen.

De kliniska symptomen är långt desamma som CD i munnen. Det vanligaste symptomet är läppsvullnad. Andra symptom som även förekommer i Crohns sjukdom är munvinkelragader, slemhinneveck, kullerstensutseende, svullnad i kindens mukosa, hyperplasi i gingiva, en omsträckande gingivit samt perioralt erytem. Det uppkommer även olika sår i munnen, så kallade ulcerationer (Grave, McCullough, and Wiesenfeld 2009; Hullah and Escudier 2019; Campbell et al. 2011).

Ulcerös kolit

Orala symptom:

De orala symptomen hos patienter med UC liknar i hög grad de orala symptomen för CD. Till dessa hör bl.a. mukobuckal hyperplasi eller ödem, gingival svullnad, ulcerationer, aftor, candida, lichen planus och leukoplack (Grössner-Schreiber et al. 2006; Lauritano et al. 2019). Orala lesioner förekommer oftare hos patienter med Crohns sjukdom än ulcerativ kolit. De orala lesionerna i mjukvävnaden är dock signifikant djupare hos UC patienterna (Habashneh et al. 2012).

Pyostomatitis vegetans

Pyostomatitis vegetans (PV) är en ovanlig oral slemhinneförändring. PV kan ses som pustulära lesioner på den buckala eller labiala mukosan samt den fasta gingivan. Mukosan vid lesionerna är förtjockad samt erytematös och det uppkommer även ytliga erosioner på den (Hegarty, Barrett, and Scully 2004; Lankarani, Sivandzadeh, and Hassanpour 2013).

Sambandet mellan ulcerös kolit och pyostomatitis vegetans är känt, men pyostomatitis vegetans kan också förekomma, mer sällan, i samband med CD (Lankarani, Sivandzadeh, and Hassanpour 2013).

Recidiverande aftös stomatit

Recidiverande aftös stomatit (RAS) är en multifaktoriell sjukdom där återkommande ulcerationer, aftor och erosioner framkommer på munhålans slemhinnor samt på läpparna. Faktorer som leder till RAS är stress, genetiska betingningar, näringsbrist, matvanor, mikrobiala infektioner och gastrointestinala sjukdomar (IBD och celiaki). RAS kan vara ett symptom på såväl UC som CD.

Patogenesen för RAS är ännu oklar, men proinflammatoriska faktorer och mekaniska skador verkar kunna sätta igång reaktionen. RAS delar signal- och immunresponser med framförallt IBD sjukdomarna (Slebioda, Szponar, and Kowalska 2014; Cui, Bruce, and Rogers 2016).

Karies

Karies är en oral sjukdom som uttrycker sig som kaviteter i tänderna. Det är en multifaktoriell sjukdom var kaviteter uppkommer till följd av en demineralisation av tandvävnaden, till följd av lågt pH-värde i munnen. Det är en av världens främst förekommande sjukdomar (Bernabe et al. 2020). Karies har många bidragande faktorer, till vilka bl.a. hör mikrober, genetik, munhygien, matvanor, socker, muntorrhet, salivens buffertkapacitet och miljöfaktorer (Karies (hantering): God medicinsk praxis-rekommendation, 2020). De främsta mikroberna, som inverkar på kariesrisken genom deras syraproduktion, är Mutans streptokocker (*S. mutans*), lactobaciller, *Actinomyces* och nonmutans-streptokockbakterier (Takahashi and Nyvad 2008).

Kariesskador detekteras och bedöms enligt olika klassificeringssystem. Till de vanligaste hör DMFT/DMFS, vilket står för decayed, missed, filled teeth eller decayed, missed filled surfaces index eller ICDAS klassificering (Pitts and Ekstrand 2013).

Kariesskador är kopplade till synlig plack hos den vuxna befolkningen (Laajala et al. 2019). Det främsta sättet att förebygga karies är genom tillräcklig egenvård och användning av fluoridtandkräm (Karies: God medicinsk praxis-rekommendation, 2020).

Karies och IBD

Karies är mer framträdande hos IBD patienter, där patienter med Crohns sjukdom och ulcerös kolit uppvisar ett högre DMF-T och DMF-S index än kontrollgruppen. (Brito et al. 2008; Zhang et al. 2020; Koutsochristou et al. 2015; Rautava et al. 2020). IBD patienter har också signifikant mer dentinkaries än kontrollgruppen (Grössner-Schreiber et al. 2006). En trend mot att en längre sjukdomsbild skulle leda till ökad karies har också upptäckts (Rodrigues et al. 2019).

CD och UC patienter har även genomgått signifikant högre antal tandläkaringrepp än kontrollgruppen. Skillnaderna var störst i bl.a. endodontiska ingrepp samt plomberingar i framtänderna för CD patienter. Samma skillnad var mindre för UC-patienterna, som i genomsnitt hade fler plomberingar. Detta gällde alla tandgrupper i munhålan, men specifikt i incisiver, hörntänder och premolarer (Johannsen et al. 2015).

Saliven, dess buffertkapacitet och produktion, påverkas inte av vare sig mediciner, längden eller aktiviteten av sjukdomen. Detta är sant både för patienter med UC eller

CD (Rodrigues et al. 2019; Sundh et al. 1993; Halme et al. 1993). Mediciner, sjukdomslängd eller -aktivitet vid IBD är inte heller en risk för karies (Zhang et al. 2020).

Det finns studier som visar på andra resultat (Schmidt et al. 2018; Vavricka et al. 2013). Dessa studier påvisar att DMFT inte skiljer sig mellan IBD patienter och kontrollgruppen och att ingen korrelation mellan karies och IBD kan påvisas.

Bakterier

Koncentrationen av *S. mutans* är större hos CD patienter än UC och kontrollgruppen (Brito et al. 2008). *S. mutans* är kopplad till karies och kan till viss del förklara varför CD patienter lider av mer karies än friska individer (Brito et al. 2013). En annan orsak till den större kariesrisken hos UC patienter kan vara att den största andelen patienter också uppvisade stora andelar av *S. mutans* och samtidigt låga andelar lactobaciller (Rodrigues et al. 2019).

Mängden *Mutans* streptokocker och lactobaciller är högre hos CD patienter (Szymanska et al. 2014) och detta stöds också av Sund et al. (Sundh et al. 1993) som såg en trend med högre MS och LB hos kroniskt sjuka CD patienter.

Oral hälsa och matvanor

En stor andel studier tror att saliv- och mikrobförändringar i munnen förekommer till följd av matvanor och underskott av näringsämnen. Näringsämnenas upptag tros vara försämrat till följd av IBD sjukdomarnas inverkan på epitelet i matspjälkningskanalen. Dock är det få forskningar som kommit fram till samma slutsatser om huruvida matvanorna skiljer sig åt mellan IBD patienterna och kontrollgrupperna (Zhang et al. 2020). Mer forskning behövs för att utreda orsaken till sambandet.

Orsaken till kopplingen mellan karies och IBD är ännu oklar. En populär teori är att matvanor och egenvård skulle vara den bakomliggande orsaken, då kosten och måltidsfrekvensen ofta påverkas av sjukdomarna. Matvanorna varierar i vissa studier mycket mellan IBD patienterna och kontrollgruppen (Grössner-Schreiber et al. 2006). Orsaken till detta är att IBD patienter oftare justerar sina matvanor i och med sjukdomen och oftare äter små mål mat (Grössner-Schreiber et al. 2006). Småätande och mer frekventa måltider leder till mer karies.

I en studie från 2014 framkom det att CD patienter dricker mer sötade drycker men inte äter mer frekvent eller ett större antal måltider (Szymanska et al. 2014).

Användning av läskedrycker är också en riskfaktor för ulcerös kolit (Nie and Zhao 2017). Andra studier har inte påvisat stora skillnader i matvanor mellan IBD patienter och andra (Rodrigues et al. 2019; Zhang et al. 2020). I övrigt har det påvisats att den orala vården (tandborstning, fluortandkräm) inte skilde sig åt från den övriga populationen (Rodrigues et al. 2019). I vissa studier framkommer det dock att IBD patienternas munhygien är ytterst bristfällig (Habashneh et al. 2012).

Gingivit

Gingivit är inflammation av tandköttet i munhålan, som kan vara lokal eller generell. Gingivit är en reversibel och är inte kopplad till stödjevävsförlust, men en långvarig kronisk inflammation kan leda till följsjukdomen parodontit. Sjukdomen kännetecknas av förändringar i gingivan som rodnad, ödem och blödning vid sondering. Dessutom kan det uppstå ulcerationer och pseudofickor i tandköttet. Olika sjukdomar kan ge ökat inflammationssvar i munnen, vilket kan ta formen av gingivit (Parodontit: God medicinsk praxis-rekommendation, 2021). Sjukdomen är vanligt förekommande hos den finländska populationen, då 74 % av den finländska befolkningen anses uppvisa gingivit (Terveys 2000-tutkimus).

Parodontit

Parodontit är en oral vävnadssjukdom där mjuk-, stödje- samt benvävnaden i munnen påverkas negativt till följd av en fortlöpande inflammationsmedierad respons i värden. Sjukdomen är en folksjukdom och den är underdiagnostiserad (Parodontit: God medicinsk praxis-rekommendation, 2021). Till skillnad från gingiviten är parodontiten icke-reversibel och ett kännetecken på sjukdomen är förlust av stödjevävnad och alveolärligament (Slots 2017).

De främsta symptomen för parodontit är kännspaka för inflammation. Symptomen är blödande tandkött samt rodnad och svullnad i tandköttet. Sjukdomen kan länge vara asymptomatisk. Andra symptom är att tänderna har en ökad rörlighet eller så kan det ha bildats nya interdental gluggar till följd av att tänderna rört på sig. Från tandköttsfickorna förekommer varbildning (Parodontit: God medicinsk praxis-rekommendation, 2021).

Mikrobkolonier och plack leder till långvarig inflammation av tandköttet. Den kroniska inflammationen leder till nedbrytning av vävnader, vilket i sin tur leder till skador i omgivande tandkött.

Prevalens

64% av finländarna har fördjupade fickor i tandköttet, d.v.s. tandköttsfickor som är över 4 mm och 21% av befolkningen har djupa tandköttsfickor som är över 6 mm djupa (Terveys 2000-tutkimus).

Etiologi

Dålig munhygien och en otillräcklig munskötsel är huvudorsaken bakom parodontit. Majoriteten av parodontiten orsakas av en fortgående plackinducerad gingivit. En god munhygien förebygger således parodontiten och förstadiet gingivit. Genom att kontinuerligt avlägsna de mikroorganismer som fastsatt sig i tandhinnan på tändernas och tandköttets yta (Parodontit: God medicinsk praxis-rekommendation, 2021).

Andra etiologiska faktorer är rökning, bakterier, stress, genetik, ålder, socioekonomisk status, världens respons, D-vitaminbrist systemiska sjukdomar som Diabetes mellitus och övervikt (Genco and Borgnakke 2013).

Parodontit och IBD

Det finns både ett samband mellan att patienter med IBD både brukar ha en allvarligare parodontit, oftare ha parodontit samt en större risk att insjukna i parodontit (Lin et al. 2018; Brito et al. 2008; Habashneh et al. 2012; Vavricka et al. 2013; Indriolo et al. 2011; Zhang et al. 2020). Parodontitens svårighetsgrad bestäms med hjälp av antalet och djupet på tandköttsfickorna hos patienten (Zhang et al. 2020). Samfaktorererna för parodontit och IBD är många och sambandet är komplicerat. Sambandet mellan IBD och parodontit är ömsesidigt så att bl.a. patienter med parodontit har en högre risk för att utveckla UC (Lin et al. 2018; Chi et al. 2018). En större andel patienter med CD har också en begynnande parodontit eller gingivit i jämförelse med friska individer (Rautava et al. 2020).

Såväl UC och CD patienterna hade en högre gingivitrisk (Vavricka et al. 2013). Detta stöds av en annan studie, där en större del av patienter med IBD upplevde blödande vid tandborstning; jmf 54% med 29 % (Koutsochristou et al. 2015). Detta är dock inte entydigt, då en annan studie påvisade att BOP skulle vara lägre för patienterna med Crohns sjukdom än för kontrollgruppen (Bruto et al. 2008).

Flera studier visar på skillnader mellan hur starkt sambandet mellan parodontit samt Crohns sjukdom eller ulcerös kolit är. I flera studier framkommer det tydligt att sambandet skulle vara starkare mellan PD och UC än vad det är mellan PD och CD

(Brito et al. 2008; Habashneh et al. 2012; Lin et al. 2018). Parodontiten verkar också vara allvarligare för UC än CD (Brito et al. 2008).

Gemensamma riskfaktorer

IBD och PD har många gemensamma riskfaktorer, vilka kunde bidra till det ömsesidiga sambandet. Till dessa gemensamma riskfaktorer hör bakterier, inflammatoriska moderatorer, rökning, miljöfaktorer, gener och övervikt (Indriolo et al. 2011; Habashneh et al. 2012; Bouma and Strober 2003).

Immunförsvarets roll

I IBD sjukdomarna är immunförsvaret aktiverat och bl.a. neutrofiler, monocytter, makrofager, "natural killer" celler (NK-celler), dendritceller samt epitelceller medierar antigener i kroppen. Detta triggar i sin tur Th1 och Th2 cellerna i kroppen.

Patologin i parodontiten beror inte främst på bakterierna i tandköttet utan snarare på världens inflammatoriska respons, vilken oftast går på övervarv och resulterar i en kronisk inflammation. Eftersom IBD är en immun-medierad sjukdom och PD är en lokal kronisk inflammatorisk sjukdom som influerar systemiskt genom immun-medierade responser, kan IBD påverkas av PD:s inflammatoriska markörer (Lin et al. 2018).

En förklaring till varför CD och UC uppvisar en skillnad i kopplingen till parodontit kan vara att patofysiologin ställvis skiljer sig mellan sjukdomarna. En av de bakomliggande orsakerna tros bero på att olika T-hjälparsignalrutter är kopplade till IBD:s två undersjukdomar, då CD är kopplad till Th1- och Th17-signalrutten vilka producerar ett överskott av IFN-gamma, medan UC istället antagligen är kopplad till Th2 vilket i sin tur leder till en överproduktion av IL-13 (Indriolo et al. 2011; Bouma and Strober 2003).

Hos IBD patienter med en aktiv sjukdom har förhöjda värden av IL-4, IL-10 och IL-21 uppmätts i gingival vävnad, jämfört med IBD patienter vars sjukdom är inaktiv (Figueredo et al. 2017). Cytokinnivåerna var jämförbara i både UC och CD (Figueredo et al. 2017; Menegat et al. 2016). TNF- α var en betydande del i såväl tarmarnas som gingivans cytokinnätverk. Dock skilde sig cytokinnätverken och deras sammansättning till stor del mellan gingivan och tarmarna (Figueredo et al. 2017; Menegat et al. 2016). I gingivan framträdde större koncentrationer av IL-10, IL-17, IL-22, IL-25, IL-33 samt INF-gamma i jämförelse med cytokinerna som uppmättes gastrointestinallyt (Menegat

et al. 2016). Dessa nya studier skiljer sig i sitt resultat från tidigare studier, där det framför allt hittats en högre mängd IL-18 i tandköttsvätska (Figueredo et al. 2011).

Sambandet mellan PD och IBD sjukdomar kan också härledas från att benmetabolismen är förändrad och försnabbad hos IBD patienter (Lira-Junior and Figueredo 2016). Detta kunde tänkas förvärra PD hos såväl UC som CD patienterna.

Både PD och IBD är starkt kopplade till immunförsvarets aktivering och fortlöpande aktiva form. Vad som spelar speciellt stor roll i utvecklingen av sjukdomarna är värdens immunförsvars individuella respons och speciellt en extra stark aktivering av det (Brito et al. 2008; Indriolo et al. 2011).

Rökning

Rökning är en riskfaktor som förvärrar såväl PD som CD. Däremot har rökning påvisats ha en eventuell skyddande effekt mot utvecklande av UC (Lin et al. 2018; Parkes, Whelan, and Lindsay 2014).

Rökning är en signifikant riskfaktor för gingivit (Vavricka et al. 2013). Hos patienter med CD, vilka också rökte hade i samma studie också en signifikant högre risk för PD. Även andra studier påvisade att rökning ledde till mer parodontit hos IBD patienter (Brito et al. 2008). Detta visades bl.a. genom att rökande IBD-patienter hade djupare tandköttsfickor.

Hos IBD patienter skyddade endast icke-rökning mot parodontit (Vavricka et al. 2013).

aMMP-8

Matrix metalloproteiner (MMP-8) kommer från degenererade vävnader och är en viktigt immunologisk mediator såväl i CD, UC som PD (Schmidt et al. 2018; Rautava et al. 2020; MacDonald, Monteleone, and Pender 2000). Det har framkommit att aktiva matrix metalloproteiners (aMMP-8) koncentrationer är signifikant högre hos IBD patienter (Schmidt et al. 2018). Skillnaden mellan UC och CD är inte signifikant. I samma forskning framkom det också att CD hade högre aMMP-8 koncentration när PD var allvarligare, vilket skilde sig från UC där aMMP-8 nivån inte var beroende av allvarlighetsgraden. Kontrollgruppen och CD patienterna hade jämförbara koncentrationer vid mild och vid ingen parodontit. PoC-test för aMMP-8 är ett användbart diagnostiskt test för parodontit, var sensitiviteten för testet blir bättre ju

allvarligare parodontit det är frågan om (Sorsa et al. 2020; Heikkinen et al. 2016). Trots detta är testet mindre exakt för CD patienter (Rautava et al. 2020).

Bakterier

Ett antal studier har påvisat samband mellan parodontitbakterier och IBD (Brito et al. 2013; Chen et al. 2020; Kitamoto et al. 2020; Liu et al. 2020; Stein et al. 2010). Variationen mellan bakterierna i studierna är stora. I en studie framkom det hos CD patienter högre nivåer av *P. micra*, *P. anaerobius*, *S. aureus*, *S. anginosus*, *S. intermedius*, *S. mitis*, *S. mutans* och *T. denticola* i jämförelse med UC och kontrollgruppen (Brito et al. 2013). En annan studie upptäckte en stor andel *Campylobacter rectus* (Cr), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Prevotella intermedia* (Pi) hos CD patienter (Stein et al. 2010). Slutligen har nyare studier framför allt påvisat att *Fusobacterium nucleatum* skulle spela en viktig roll vid IBD och framförallt UC (Liu et al. 2020; Chen et al. 2020).

F. nucleatum (Fn) förekommer signifikant mer i avföringen hos IBD patienter (Strauss et al. 2011) och framför allt i större grad hos patienter med en aktiv sjukdom (Liu et al. 2020). Mekanismen bakom Fn:s skadeverkningar i tarmarna är genom den Fap2 adhesin-medierade bindningen till galaktos N-acetyl-D-galaktosamin. Fn har även i in vitro samt in vivo undersökningar påvisats att ha en onkogen påverkan via Wnt/ β -catenin signalrutten samt genom att den kan adaptera cytotoxiska funktioner i NK-celler samt lymfocyter (Kitamoto et al. 2020). Fn stör epitelialfunktionen i tarmarna (Liu et al. 2020). Nya forskningar har också påvisat att Fn främjar UC genom uppreglering och aktivering av NF- κ B-signalrutten, genom CARD3 och IL-17F-signalrutten i in vitro samt in vivo undersökningar (Chen et al. 2020). Kinaset CARD3 moduleras via *F. nucleatum*, med påföljden att NF- κ B signalrutten faciliteras genom IL-17F-rutten. Fn har också påvisats vara en möjlig diagnostisk markör för CD (Guo et al. 2019).

T. denticola kan leda till att parodontiten framskrider fortare. CD patienter kan ha en större risk för en snabbare framskridande parodontit än UC patienterna (Brito et al. 2013). *S. aureus* kan också leda till flertalet infektioner bl.a. i urinvägarna och blodet medan *S. anginosus* är starkt ihopkopplad med endokardit (Brito et al. 2013).

Andra studier har haft svårt att visa på ett tydligt samband mellan det röda komplexets PD bakterier och IBD (Schmidt et al. 2018; Koutsochristou et al. 2015). Istället framkom det att en högre prevalens av *Eubacterium nodatum* (En) varit signifikant lägre hos IBD än hos kontrollgruppen (Schmidt et al. 2018). Förutom detta kunde inte andra samband eller korrelationer med andra bakterier ses. Detta överensstämmer med resultaten från en annan studie som genom analys av

bakterieproverna via PCR inte kunde hitta en signifikant skillnad mellan IBD patienter och kontrollgruppen (Koutsochristou et al. 2015).

De orala bakteriernas inverkan på den gastrointestinala mikrofloran antas härstamma från den hematogena eller enterala rutten (Kitamoto et al. 2020).

Den hematogena rutten baserar sig på att bakterier sprider sig via blodet genom endera mekaniska skador i munnen, så som tandborstning, kraftig tuggning eller via orala ingrepp. Detta leder till att bakterierna tar sig till den systemiska blodcirkulationen. T.ex. oral inflammation tros sprida sig på detta sätt, vilket styrks av att parodontala patogener har hittats i blodomloppet hos parodontitpatienter (Horliana et al. 2014).

Den enterala rutten baserar sig på att bakterierna sväljs ner och passerar genom GI-kanalen där bakterierna sedan kan sätta sig fast i mukosan och kolonisera sig. Detta sker sällan i en frisk individ p.g.a. välfungerande barriär- och skyddsfunktioner hos mukosan, men ifall denna funktion störs är det mycket väl möjligt att kolonisation av bakterierna möjliggörs. Dysbios är en viktig faktor i IBD sjukdomarna (Kitamoto et al. 2020).

Mediciners inverkan

IBD medicinering kan leda till problem i munnen via förändrat immunförsvar, toxisk effekt eller opportunistiska infektioner (Muhvić-Urek, Tomac-Stojmenović, and Mijandrušić-Sinčić 2016). Immunosuppresserande mediciner kan underlätta *Campylobacter rectus* (Cr) samt andra gram-negativa parodontitbakteriers kolonisation hos IBD patienter (Stein et al. 2010). Samtidigt har annan forskning inte hittat ett samband mellan medicinsk behandling och parodontit hos IBD patienter (Zhang et al. 2020). En långtida användning av kortikosteroider kan leda till benförlust och parodontit (Muhvić-Urek, Tomac-Stojmenović, and Mijandrušić-Sinčić 2016).

Slemhinnesjukdomar (Candida)

Svampinfektioner i munnen är opportunistiska infektioner, vilka oftast ses som vita plack eller rodnad på slemhinnans yta. Candidas är vanligt, förutom på munhållans slemhinnor, också i GI-kanalen och vaginan. Den vanligaste formen av svampinfektion i munnen är en jästsvamps-infektion som beror på *C. albicans*. Till symptomen hör kliande, brännande irritation samt illaluktande andedräkt (Millsop and Fazel 2016).

Prevalens

Hos friska individer består 30-55% av den vanliga orala floran av *Candida* (Millsop and Fazel 2016). *Candida albicans* är den främst förekommande arten och ligger ensamt ligger bakom 80% av de orala jästsvamps-infektionerna (Lewis and Williams 2017).

Etiologi och patogenes

Orsaker till oral candidos är flera, men den mest centrala är nedsatt immunförsvar hos individen. Till systematiska faktorer hör bl.a. immunbristsjukdomar, undernäring, läkemedelsbehandling (antibiotika, kortikosteroider) och hematologiska sjukdomar. Lokala faktorer är rökning, frekvent intag av socker samt saliv och mikrobiotaförändringar i munnen (Samaranayake, Keung Leung, and Jin 2009; Lewis and Williams 2017).

Sjukdomens patogenes baserar sig på att då mikrobiobalansen i munnen rubbas kan detta leda till att den opportunistiska jästsvamps-mikroben sätter sig på slemhinnan och börjar kolonisera sig (Lewis and Williams 2017). Rubbningen kan bero på de ovan nämnda lokala eller systematiska förändringarna. Får kolonisationen pågå ostört kan den först ytliga infektionen tränga djupare in i slemhinnorna och mjukvävnaderna i munnen och bli ett allvarligare problem.

Till behandlingsformerna hör svampläkemedel och eliminering av källan till dysbiosens härkomst (Millsop and Fazel 2016; Pappas et al. 2016)

Oral candida och IBD

Jästsvamps-infektioners förekomst i GI-kanalen, främst *Candida albicans*, har uppvisat dela signalrutter och mekanismer med CD. Till dessa hör bl.a. gener som påverkar immunrespons, anti-glykan antikroppar (ASCA) som fungerar som bio-markörer för CD samt Th17-rutten (Gerard et al. 2015; Lam et al. 2019). Den största orsaken tros vara att jästsvamps-bakterierna förvärrar tarmflorans dysbios, i enlighet med vad som diskuterats under Crohns och ulcerös kolits etiologi ovan.

Det saknas ändå forskning om orala jästsvamps-infektioner och deras samband med IBD. Sökningen med sökorden "Oral yeast infections" tillsammans med "inflammatory bowel disease" gav ett sökresultat på 23 artiklar, varav fem valdes ut för genomläsning, med slutresultatet att tre artiklar ansågs väsentliga. Detta kan jämföras med "Candida Albicans" och "inflammatory bowel disease" vilket resulterade i 111 artiklar, 14 valdes

för genomläsning och det kunde därefter konstaterats att inga av dessa berörde orala jästsvamps-infektioner. Bland de artiklar som hittats via "Crohn's disease" + "Candida albicans" kunde endast en artikel anses behandla oral candida.

I flera studier har det framkommit att det förekommer orala jästsvamps-infektioner hos patienter med IBD (Schmidt et al. 2018; Grössner-Schreiber et al. 2006; Koutsochristou et al. 2015).

Candida är en vanlig del av den mikrobiella floran i mag- och tarmkanalen. I GI-kanalen har det hittats 335 stycken svamparter, varav 88 enbart hittas i munnen. 26 stycken arter hittas såväl i munhålan som i övriga GI-kanalen. En av de största skillnader på var svamparter trivs och således förekommer verkar vara pH-nivåerna och skillnader i dessa (Gouba and Drancourt 2015).

Sju kategorier av candida är vanliga i såväl munnen som tarmen. Till dessa hör *Candida* spp (75% av alla personer), *Aureobasidium*, *Saccharomycotales*, *Aspergillus*, *Fusarium* och *Cryptococcus*. *C. albicans* är en av arterna som hittas både i munhålan och övriga GI-kanal (Samaranayake, Keung Leung, and Jin 2009; Gouba and Drancourt 2015).

Hos IBD-patienter uppvisar 92% av patienterna *C. albicans* i avföringsprover, i jämförelse med 63% av friska individer. Det finns en stark korrelation med ökning av intestinal *Candida* spp. vid IBD (Gouba and Drancourt 2015). Ett signifikant samband mellan patienter med CD och oral jästsvamps-infektion har hittats mellan patienter med aktiv sjukdom jämfört med patienter med en inaktiv. Ett samband mellan friska individer och patienter med Crohns kunde inte hittas i samma studie (Meurman et al. 1994). En senare studie påvisar att oral candida hos patienter med aktiv IBD lätt kan kolonisera candidainfektion i övriga GI-kanalen. Samma studie påvisade att det är möjligt att oral candida kan fortplanta sig till övriga GI-kanalen, då en patient uppvisade samma stam *C. albicans* från prover tagna såväl från munhålan, tarmarna och via avföringsprov (Trojanowska et al. 2010).

Diskussion och slutsats

Det har uppvisats ett samband mellan orala infektioner och IBD. Sambandet mellan orala infektioner och IBD påvisar att karies, oral candida, gingivit samt parodontit är vanligare för patienter med IBD. Sjukdomarnas etiologiska riskfaktorer går in i varandra och sjukdomsmekanismerna löper stundvis parallellt. Sambandet sjukdomarna emellan är stundvis ömsesidigt (Chi et al. 2018; Lin et al. 2018). Orala

symptom är också starkt kopplade till de kroniska inflammatoriska tarmsjukdomarna. Än så länge är det dock brist på heltäckande undersökningar av orala infektioner och deras samband med IBD, då de flesta forskningarna enbart tar upp parodontit eller karies (Habashneh et al. 2012; Brito et al. 2008).

Problem i såväl munhålan som GI-kanalen sänker livskvaliteten. Orala infektioner är ett brett spektrum och är väldigt olika både i etiologi och i klinisk diagnos. De delar på flertalet riskfaktorer, vilka dessutom uppkommer i stor grad tillsammans med kroniska inflammatoriska tarmsjukdomar. De gemensamma nämnarna kan grupperas ihop till några underkategorier; munhygien, immunförsvar och systemiska sjukdomar samt matvanor, främst en riklig användning av socker. De gemensamma riskfaktorerna för de orala infektionerna tillsammans med de kroniska inflammatoriska tarmsjukdomarna kan ses i diagram 1.

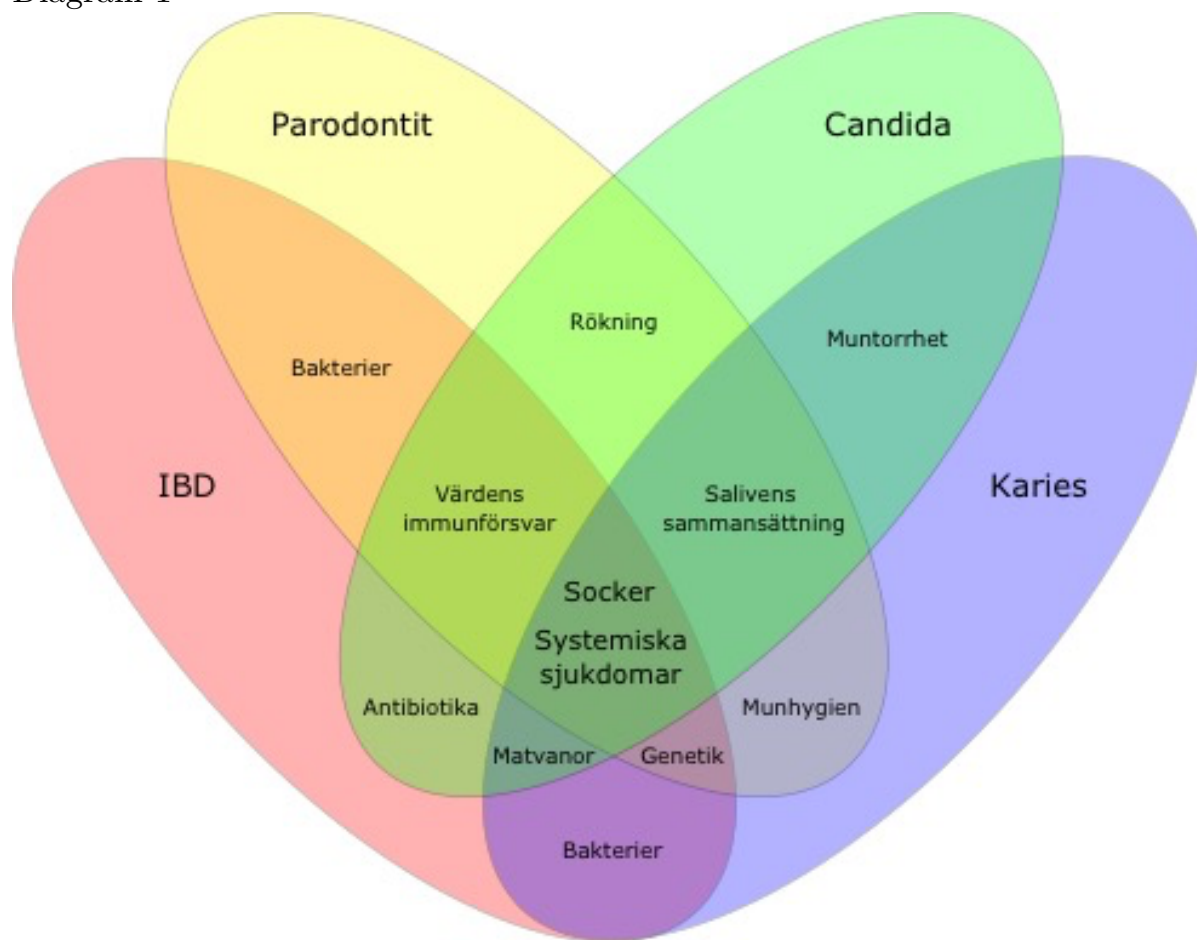
De flesta orala infektionerna har en stark koppling till munhygien och en otillräcklig rengöringen av munhålan. Karies, parodontit och oral candidos trivs i munnen och den främsta profylaxen av sjukdomarna sker genom tillräcklig rengöring och vård. Forskningen är fortsättningsvis tudelad på huruvida oral hygien skiljer sig mellan IBD patienter och kontrollgrupperna. Dock visar forskning på att IBD patienternas munhygien är otillräcklig (Habashneh et al. 2012). Muntorrhet och salivens sammansättning är andra faktorer som inverkar på munhållans hälsotillstånd, kariesbenägenheten i munnen samt hur utsatta slemhinnorna är för karieslesioner.

En viktig del av patofysiologin för IBD sjukdomarna såväl som parodontit, är världens specifika immunförsvar och dess aktivering. Oral candida är en opportunistisk sjukdom, som frodas av munhållans dysbios. Dysbiosen, mikrobiotan och bakterierna är således gemensamma nämnare för dessa sjukdomar. Flyttar man fokus ännu till systemiska sjukdomar ser man snabbt att dessa utgör en riskfaktor för såväl orala infektioner som IBD. Listan på systemiska sjukdomar är lång, men såväl diabetes som hjärt- och kärlsjukdomar är värda att nämna.

En slutlig knypunkt för de flesta av sjukdomarna är matvanorna, framför allt ett frekvent intag av socker. Ett stort sockerintag leder till syra-attacker i munnen samtidigt som det möjliggör att bakterierna i tandköttsfickorna och placken frodas. IBD sjukdomarnas har en svagare koppling till socker, men speciellt läskedrycker ökar risken för UC. Frekvensen på måltiderna kan vara kopplade till det större antalet karieslesioner hos IBD patienter.

Mest forskning inom IBD och orala infektioner finns om parodontit. Men även här behöver det göras mer forskning på parodontitfronten. Att det uppvisats ett signifikant samband är det första steget, men då meta-analyserna långt använder sig av samma,

Diagram 1



Gemensamma riskfaktorer för orala infektioner (parodontit, oral candida och karies) samt inflammatoriska tarmsjukdomar (IBD).

under ett tiotal studier (Papageorgiou et al. 2017; She et al. 2020), tyder detta på att mer forskning behövs för att reda ut de ännu stundvis oklara sambanden mellan sjukdomarnas patofysiologi och riskfaktorer.

Ett problem med studierna som hittills finns är det olika sättet att diagnostisera parodontit, vilket leder till att resultaten från forskningarna emellan påverkas till en viss grad (Koutsochristou et al. 2015; Brito et al. 2008; Habashneh et al. 2012). En större satsning på vilka och hur parodontitbakterier är mest involverade i sjukdomen vore vist att fördjupa kunskan i.

Huruvida enskilda parodontitbakterier, och i så fall vilka som, har en betydande roll i sambandet mellan IBD och PD är ännu öppet. Skillnaden mellan vilken sorts bakterier och andelen av dem som hittats skiljer sig markant i studier emellan (Schmidt et al. 2018; Kitamoto et al. 2020; Brito et al. 2013). Mycket tyder på att enskilda arter ändå kan vara av betydelse. Det har framkommit signifikanta kopplingar till enskilda parodontitbakterier, en av dem är *Fusobacterium nucleatum*. F.n:s växande roll i UC:s

patogenes (Liu et al. 2020; Chen et al. 2020; Strauss et al. 2011) tyder på att mer forskning i ämnet ännu behövs.

Det finns fortsättningsvis många områden där det skulle behövas mera forskning. En koppling mellan sjukdomarna har under en längre tid tydligt börjat utkristalliseras, men fortsättningsvis behöver mer bevis. Till detta hör bl.a. den orala candidosen. Vilken är inverkan på patogenesen för IBD sjukdomarna och till vilken grad påverkar den orala candidan, candidan i övriga GI-kanalen? Det återstår att se. En annan intressant koppling är den mellan karies och IBD. Trots att det påvisats ett klart samband i form av högre DMF-T och DMF-S index hos IBD patienter än kontrollgruppen (Zhang et al. 2020; Koutsochristou et al. 2015; Brito et al. 2008). Vad detta samband beror på är ännu ställvis oklart för forskarna.

Konklusion

Munhålan är en viktig del av helheten för att förstå, diagnostisera och vårda kroniska inflammatoriska tarmsjukdomar. Det finns ett samband mellan parodontit, karies samt orala symptom för såväl Crohns sjukdom som ulcerös kolit. Riskfaktorer som är gemensamma för sjukdomarna är ett överdrivet användande av socker samt andra systemiska sjukdomar. Patofysiologin för CD, UC och PD är ännu delvis okänd, trots detta är sambandet mellan sjukdomarna tydligt.

För att förstå de bakomliggande mekanismerna, behövs en större insikt i sjukdomarnas etiologiska riskfaktorer och deras samspel. Forskningen mellan oral candida och IBD är än så länge bristfällig, men tyder på att det kunde finnas en koppling mellan sjukdomarna. Gemensamt är att genom en större satsning på oral hygien och ett större fokus på munhålan hos IBD patienter, kunde måendet hos patienterna förbättras.

Referenser

- Aaltonen, G., A. Ristimäki, I. Keränen, M. Carpelan-Holmström, and A. Lepistö. 2018. 'Does a histologically inflamed resection margin increase postoperative complications in patients with Crohn's disease?', *Scand J Gastroenterol*, 53: 279-83.
- Adams, S. M., and P. H. Bornemann. 2013. 'Ulcerative colitis', *Am Fam Physician*, 87: 699-705.
- Albenberg, L. G., J. D. Lewis, and G. D. Wu. 2012. 'Food and the gut microbiota in inflammatory bowel diseases: a critical connection', *Curr Opin Gastroenterol*, 28: 314-20.
- Baumgart, D. C., and W. J. Sandborn. 2012. 'Crohn's disease', *Lancet*, 380: 1590-605.
- Bernabe, E., W. Marcenes, C. R. Hernandez, J. Bailey, L. G. Abreu, V. Alipour, S. Amini, J. Arabloo, Z. Arefi, A. Arora, M. A. Ayanore, T. W. Bärnighausen, A. Bijani, D. Y. Cho, D. T. Chu, C. S. Crowe, G. T. Demoz, D. G. Demsie, Z. S. Dibaji Forooshani, M. Du, M. El Tantawi, F. Fischer, M. O. Folayan, N. D. Futran, Y. C. D. Geramo, A. Haj-Mirzaian, N. Hariyani, A. Hasanzadeh, S. Hassanipour, S. I. Hay, M. K. Hole, S. Hostiuc, M. D. Ilic, S. L. James, R. Kalhor, L. Kemmer, M. Keramati, Y. S. Khader, S. Kisa, A. Kisa, A. Koyanagi, R. Lalloo, Q. Le Nguyen, S. D. London, N. D. Manohar, B. B. Massenburg, M. R. Mathur, H. G. Meles, T. Mestrovic, A. Mohammadian-Hafshejani, R. Mohammadpourhodki, A. H. Mokdad, S. D. Morrison, J. Nazari, T. H. Nguyen, C. T. Nguyen, M. R. Nixon, T. O. Olagunju, K. Pakshir, M. Pathak, N. Rabiee, A. Rafiei, K. Ramezanzadeh, M. J. Rios-Blancas, E. M. Roro, S. Sabour, A. M. Samy, M. Sawhney, F. Schwendicke, F. Shaahmadi, M. A. Shaikh, C. Stein, M. R. Tovani-Palone, B. X. Tran, B. Unnikrishnan, G. T. Vu, A. Vukovic, T. S. S. Warouw, Z. Zaidi, Z. J. Zhang, and N. J. Kassebaum. 2020. 'Global, Regional, and National Levels and Trends in Burden of Oral Conditions from 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease 2017 Study', *J Dent Res*, 99: 362-73.
- Bernell, O., A. Lapidus, and G. Hellers. 2000. 'Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease', *Ann Surg*, 231: 38-45.
- Blackwell, J., S. Saxena, C. Alexakis, A. Bottle, E. Cecil, A. Majeed, and R. C. Pollok. 2019. 'The impact of smoking and smoking cessation on disease outcomes in ulcerative colitis: a nationwide population-based study', *Aliment Pharmacol Ther*, 50: 556-67.
- Bouma, G., and W. Strober. 2003. 'The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease', *Nat Rev Immunol*, 3: 521-33.
- Brito, F., F. C. de Barros, C. Zaltman, A. T. Carvalho, A. J. Carneiro, R. G. Fischer, A. Gustafsson, and C. M. Figueredo. 2008. 'Prevalence of periodontitis and DMFT index in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis', *J Clin Periodontol*, 35: 555-60.
- Brito, F., C. Zaltman, A. T. Carvalho, R. G. Fischer, R. Persson, A. Gustafsson, and C. M. Figueredo. 2013. 'Subgingival microflora in inflammatory bowel disease patients with untreated periodontitis', *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 25: 239-45.
- Burr, N. E., R. Lord, M. A. Hull, and V. Subramanian. 2019. 'Decreasing Risk of First and Subsequent Surgeries in Patients With Crohn's Disease in England From 1994 through 2013', *Clin Gastroenterol Hepatol*, 17: 2042-49.e4.
- Campbell, H., M. Escudier, P. Patel, C. Nunes, T. R. Elliott, K. Barnard, P. Shirlaw, T. Poate, R. Cook, P. Milligan, J. Brostoff, A. Mentzer, M. C. Lomer, S. J. Challacombe, and J. D. Sanderson. 2011. 'Distinguishing orofacial granulomatosis from crohn's disease: two separate disease entities?', *Inflamm Bowel Dis*, 17: 2109-15.

- Cao, Y., J. Shen, and Z. H. Ran. 2014. 'Association between *Faecalibacterium prausnitzii* Reduction and Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review of the Literature', *Gastroenterol Res Pract*, 2014: 872725.
- Challacombe, S. J. 1997. 'Oro-facial granulomatosis and oral Crohn's disease: are they specific diseases and do they predict systemic Crohn's disease?', *Oral Dis*, 3: 127-9.
- Chen, Y., Y. Chen, P. Cao, W. Su, N. Zhan, and W. Dong. 2020. 'Fusobacterium nucleatum facilitates ulcerative colitis through activating IL-17F signaling to NF- κ B via the upregulation of CARD3 expression', *J Pathol*, 250: 170-82.
- Chi, Y. C., J. L. Chen, L. H. Wang, K. Chang, C. L. Wu, S. Y. Lin, J. J. Keller, and C. H. Bai. 2018. 'Increased risk of periodontitis among patients with Crohn's disease: a population-based matched-cohort study', *Int J Colorectal Dis*, 33: 1437-44.
- Costello, S. P., W. Soo, R. V. Bryant, V. Jairath, A. L. Hart, and J. M. Andrews. 2017. 'Systematic review with meta-analysis: faecal microbiota transplantation for the induction of remission for active ulcerative colitis', *Aliment Pharmacol Ther*, 46: 213-24.
- Cucinotta, U., C. Romano, and V. Dipasquale. 2021. 'Diet and Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Diseases', *Nutrients*, 13.
- Cui, R. Z., A. J. Bruce, and R. S. Rogers, 3rd. 2016. 'Recurrent aphthous stomatitis', *Clin Dermatol*, 34: 475-81.
- Du, L., and C. Ha. 2020. 'Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis', *Gastroenterol Clin North Am*, 49: 643-54.
- Eaden, J. A., K. R. Abrams, and J. F. Mayberry. 2001. 'The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis', *Gut*, 48: 526-35.
- Feagan, B. G., W. J. Sandborn, C. Gasink, D. Jacobstein, Y. Lang, J. R. Friedman, M. A. Blank, J. Johanns, L. L. Gao, Y. Miao, O. J. Adedokun, B. E. Sands, S. B. Hanauer, S. Vermeire, S. Targan, S. Ghosh, W. J. de Villiers, J. F. Colombel, Z. Tulassay, U. Seidler, B. A. Salzberg, P. Desreumaux, S. D. Lee, E. V. Loftus, Jr., L. A. Dieleman, S. Katz, and P. Rutgeerts. 2016. 'Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease', *N Engl J Med*, 375: 1946-60.
- Feuerstein, J. D., and A. S. Cheifetz. 2014. 'Ulcerative colitis: epidemiology, diagnosis, and management', *Mayo Clin Proc*, 89: 1553-63.
- Figueredo, C. M., F. Brito, F. C. Barros, J. S. Menegat, R. R. Pedreira, R. G. Fischer, and A. Gustafsson. 2011. 'Expression of cytokines in the gingival crevicular fluid and serum from patients with inflammatory bowel disease and untreated chronic periodontitis', *J Periodontal Res*, 46: 141-6.
- Figueredo, C. M., A. P. Martins, R. Lira-Junior, J. B. Menegat, A. T. Carvalho, R. G. Fischer, and A. Gustafsson. 2017. 'Activity of inflammatory bowel disease influences the expression of cytokines in gingival tissue', *Cytokine*, 95: 1-6.
- Fuss, I. J., F. Heller, M. Boirivant, F. Leon, M. Yoshida, S. Fichtner-Feigl, Z. Yang, M. Exley, A. Kitani, R. S. Blumberg, P. Mannon, and W. Strober. 2004. 'Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis', *J Clin Invest*, 113: 1490-7.
- Genco, R. J., and W. S. Borgnakke. 2013. 'Risk factors for periodontal disease', *Periodontol 2000*, 62: 59-94.
- Gerard, R., B. Sendid, J. F. Colombel, D. Poulain, and T. Jouault. 2015. 'An immunological link between *Candida albicans* colonization and Crohn's disease', *Crit Rev Microbiol*, 41: 135-9.
- Gibson, P. R., and S. J. Shepherd. 2005. 'Personal view: food for thought--western lifestyle and susceptibility to Crohn's disease. The FODMAP hypothesis', *Aliment Pharmacol Ther*, 21: 1399-409.

- Gouba, N., and M. Drancourt. 2015. 'Digestive tract mycobiota: a source of infection', *Med Mal Infect*, 45: 9-16.
- Grave, B., M. McCullough, and D. Wiesenfeld. 2009. 'Orofacial granulomatosis--a 20-year review', *Oral Dis*, 15: 46-51.
- Grössner-Schreiber, B., T. Fetter, J. Hedderich, T. Kocher, S. Schreiber, and S. Jepsen. 2006. 'Prevalence of dental caries and periodontal disease in patients with inflammatory bowel disease: a case-control study', *J Clin Periodontol*, 33: 478-84.
- Guo, S., Y. Lu, B. Xu, W. Wang, J. Xu, and G. Zhang. 2019. 'A Simple Fecal Bacterial Marker Panel for the Diagnosis of Crohn's Disease', *Front Microbiol*, 10: 1306.
- Habashneh, R. A., Y. S. Khader, M. K. Alhumouz, K. Jadallah, and Y. Ajlouni. 2012. 'The association between inflammatory bowel disease and periodontitis among Jordanians: a case-control study', *J Periodontal Res*, 47: 293-8.
- Halme, L., J. H. Meurman, P. Laine, K. von Smitten, S. Syrjänen, C. Lindqvist, and I. Strand-Pettinen. 1993. 'Oral findings in patients with active or inactive Crohn's disease', *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 76: 175-81.
- Hegarty, A. M., A. W. Barrett, and C. Scully. 2004. 'Pyostomatitis vegetans', *Clin Exp Dermatol*, 29: 1-7.
- Heikkinen, A. M., S. O. Nwhator, N. Rathnayake, P. Mäntylä, P. Vatanen, and T. Sorsa. 2016. 'Pilot Study on Oral Health Status as Assessed by an Active Matrix Metalloproteinase-8 Chairside Mouthrinse Test in Adolescents', *J Periodontol*, 87: 36-40.
- Heller, F., P. Florian, C. Bojarski, J. Richter, M. Christ, B. Hillenbrand, J. Mankertz, A. H. Gitter, N. Bürgel, M. Fromm, M. Zeitz, I. Fuss, W. Strober, and J. D. Schulzke. 2005. 'Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution', *Gastroenterology*, 129: 550-64.
- Horliana, A. C., L. Chambrone, A. M. Foz, H. P. Artese, S. Rabelo Mde, C. M. Pannuti, and G. A. Romito. 2014. 'Dissemination of periodontal pathogens in the bloodstream after periodontal procedures: a systematic review', *PLoS One*, 9: e98271.
- Hullah, E. A., and M. P. Escudier. 2019. 'The mouth in inflammatory bowel disease and aspects of orofacial granulomatosis', *Periodontol 2000*, 80: 61-76.
- Indriolo, A., S. Greco, P. Ravelli, and S. Fagioli. 2011. 'What can we learn about biofilm/host interactions from the study of inflammatory bowel disease', *J Clin Periodontol*, 38 Suppl 11: 36-43.
- Jess, T., C. Rungoe, and L. Peyrin-Biroulet. 2012. 'Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies', *Clin Gastroenterol Hepatol*, 10: 639-45.
- Johannsen, A., M. C. Fored, J. Håkansson, A. Ekbom, and A. Gustafsson. 2015. 'Consumption of dental treatment in patients with inflammatory bowel disease, a register study', *PLoS One*, 10: e0134001.
- Jostins, L., S. Ripke, R. K. Weersma, R. H. Duerr, D. P. McGovern, K. Y. Hui, J. C. Lee, L. P. Schumm, Y. Sharma, C. A. Anderson, J. Essers, M. Mitrovic, K. Ning, I. Cleynen, E. Theatre, S. L. Spain, S. Raychaudhuri, P. Goyette, Z. Wei, C. Abraham, J. P. Achkar, T. Ahmad, L. Amininejad, A. N. Ananthakrishnan, V. Andersen, J. M. Andrews, L. Baidoo, T. Balschun, P. A. Bampton, A. Bitton, G. Boucher, S. Brand, C. Büning, A. Cohain, S. Cichon, M. D'Amato, D. De Jong, K. L. Devaney, M. Dubinsky, C. Edwards, D. Ellinghaus, L. R. Ferguson, D. Franchimont, K. Fransen, R. Gearry, M. Georges, C. Gieger, J. Glas, T. Haritunians, A. Hart, C. Hawkey, M. Hedl, X. Hu, T. H. Karlsen, L. Kupcinskas, S. Kugathasan, A. Latiano, D. Laukens, I. C. Lawrance, C. W. Lees, E. Louis, G. Mahy, J. Mansfield, A. R. Morgan, C. Mowat,

- W. Newman, O. Palmieri, C. Y. Ponsioen, U. Potocnik, N. J. Prescott, M. Regueiro, J. I. Rotter, R. K. Russell, J. D. Sanderson, M. Sans, J. Satsangi, S. Schreiber, L. A. Simms, J. Sventoraityte, S. R. Targan, K. D. Taylor, M. Tremelling, H. W. Verspaget, M. De Vos, C. Wijmenga, D. C. Wilson, J. Winkelmann, R. J. Xavier, S. Zeissig, B. Zhang, C. K. Zhang, H. Zhao, M. S. Silverberg, V. Annese, H. Hakonarson, S. R. Brant, G. Radford-Smith, C. G. Mathew, J. D. Rioux, E. E. Schadt, M. J. Daly, A. Franke, M. Parkes, S. Vermeire, J. C. Barrett, and J. H. Cho. 2012. 'Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease', *Nature*, 491: 119-24.
- Kitamoto, S., H. Nagao-Kitamoto, R. Hein, T. M. Schmidt, and N. Kamada. 2020. 'The Bacterial Connection between the Oral Cavity and the Gut Diseases', *J Dent Res*, 99: 1021-29.
- Kolho, K-L. 2019. 'Inflammatoriska tarmsjukdomar hos barn - ett växande problem', *Finska läkaresällskapets handlingar*, 179: 58-63.
- Kolho, Kaija-Leena. 2018. "Tulehdukselliset suolistosairaudet lapsilla." In *Lääkärin käsikirja*. Saatavilla Internetissä (sisältyy Lääkärin tietokantoihin, vaati käyttäjätunnuksen): : Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.
- Koutsochristou, V., A. Zellos, K. Dimakou, I. Panayotou, S. Siahaidou, E. Roma-Giannikou, and A. Tsami. 2015. 'Dental Caries and Periodontal Disease in Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease: A Case-Control Study', *Inflamm Bowel Dis*, 21: 1839-46.
- Laajala, A., P. Pesonen, V. Anttonen, and M. L. Laitala. 2019. 'Association of Enamel Caries Lesions with Oral Hygiene and DMFT among Adults', *Caries Res*, 53: 475-81.
- Lam, S., T. Zuo, M. Ho, F. K. L. Chan, P. K. S. Chan, and S. C. Ng. 2019. 'Review article: fungal alterations in inflammatory bowel diseases', *Aliment Pharmacol Ther*, 50: 1159-71.
- Lankarani, K. B., G. R. Sivandzadeh, and S. Hassanpour. 2013. 'Oral manifestation in inflammatory bowel disease: a review', *World J Gastroenterol*, 19: 8571-9.
- Lauritano, D., E. Boccalari, D. Di Stasio, F. Della Vella, F. Carinci, A. Lucchese, and M. Petrucci. 2019. 'Prevalence of Oral Lesions and Correlation with Intestinal Symptoms of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review', *Diagnostics (Basel)*, 9.
- Leijonmarck, C. E., P. G. Persson, and G. Hellers. 1990. 'Factors affecting colectomy rate in ulcerative colitis: an epidemiologic study', *Gut*, 31: 329-33.
- Lewis, M. A. O., and D. W. Williams. 2017. 'Diagnosis and management of oral candidosis', *Br Dent J*, 223: 675-81.
- Lin, C. Y., K. S. Tseng, J. M. Liu, H. C. Chuang, C. H. Lien, Y. C. Chen, C. Y. Lai, C. P. Yu, and R. J. Hsu. 2018. 'Increased Risk of Ulcerative Colitis in Patients with Periodontal Disease: A Nationwide Population-Based Cohort Study', *Int J Environ Res Public Health*, 15.
- Lira-Junior, R., and C. M. Figueredo. 2016. 'Periodontal and inflammatory bowel diseases: Is there evidence of complex pathogenic interactions?', *World J Gastroenterol*, 22: 7963-72.
- Liu, H., X. L. Hong, T. T. Sun, X. W. Huang, J. L. Wang, and H. Xiong. 2020. 'Fusobacterium nucleatum exacerbates colitis by damaging epithelial barriers and inducing aberrant inflammation', *J Dig Dis*, 21: 385-98.
- Loddo, I., and C. Romano. 2015. 'Inflammatory Bowel Disease: Genetics, Epigenetics, and Pathogenesis', *Front Immunol*, 6: 551.
- MacDonald, T. T., G. Monteleone, and S. L. Pender. 2000. 'Recent developments in the immunology of inflammatory bowel disease', *Scand J Immunol*, 51: 2-9.

- Mahid, S. S., K. S. Minor, R. E. Soto, C. A. Hornung, and S. Galandiuk. 2006. 'Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis', *Mayo Clin Proc*, 81: 1462-71.
- Menegat, J. S., R. Lira-Junior, M. A. Siqueira, F. Brito, A. T. Carvalho, R. G. Fischer, and C. M. Figueredo. 2016. 'Cytokine expression in gingival and intestinal tissues of patients with periodontitis and inflammatory bowel disease: An exploratory study', *Arch Oral Biol*, 66: 141-6.
- Meurman, J. H., L. Halme, P. Laine, K. von Smitten, and C. Lindqvist. 1994. 'Gingival and dental status, salivary acidogenic bacteria, and yeast counts of patients with active or inactive Crohn's disease', *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 77: 465-8.
- Michielan, A., and R. D'Inca. 2015. 'Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut', *Mediators Inflamm*, 2015: 628157.
- Millsop, J. W., and N. Fazel. 2016. 'Oral candidiasis', *Clin Dermatol*, 34: 487-94.
- Muhvić-Urek, M., M. Tomac-Stojmenović, and B. Mijandrušić-Sinčić. 2016. 'Oral pathology in inflammatory bowel disease', *World J Gastroenterol*, 22: 5655-67.
- Neurath, M. F. 2017. 'Current and emerging therapeutic targets for IBD', *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 14: 269-78.
- Nie, J. Y., and Q. Zhao. 2017. 'Beverage consumption and risk of ulcerative colitis: Systematic review and meta-analysis of epidemiological studies', *Medicine (Baltimore)*, 96: e9070.
- Ordás, I., L. Eckmann, M. Talamini, D. C. Baumgart, and W. J. Sandborn. 2012. 'Ulcerative colitis', *Lancet*, 380: 1606-19.
- Owczarek, D., T. Rodacki, R. Domagała-Rodacka, D. Cibor, and T. Mach. 2016. 'Diet and nutritional factors in inflammatory bowel diseases', *World J Gastroenterol*, 22: 895-905.
- Packey, C. D., and R. B. Sartor. 2009. 'Commensal bacteria, traditional and opportunistic pathogens, dysbiosis and bacterial killing in inflammatory bowel diseases', *Curr Opin Infect Dis*, 22: 292-301.
- Papageorgiou, S. N., M. Hagner, A. V. Nogueira, A. Franke, A. Jäger, and J. Deschner. 2017. 'Inflammatory bowel disease and oral health: systematic review and a meta-analysis', *J Clin Periodontol*, 44: 382-93.
- Pappas, P. G., C. A. Kauffman, D. R. Andes, C. J. Clancy, K. A. Marr, L. Ostrosky-Zeichner, A. C. Reboli, M. G. Schuster, J. A. Vazquez, T. J. Walsh, T. E. Zaoutis, and J. D. Sobel. 2016. 'Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America', *Clin Infect Dis*, 62: e1-50.
- Parekh, P. J., E. C. Oldfield Iv, V. Challapallisri, J. C. Ware, and D. A. Johnson. 2015. 'Sleep disorders and inflammatory disease activity: chicken or the egg?', *Am J Gastroenterol*, 110: 484-8.
- Park, J. H., L. Peyrin-Biroulet, M. Eisenhut, and J. I. Shin. 2017. 'IBD immunopathogenesis: A comprehensive review of inflammatory molecules', *Autoimmun Rev*, 16: 416-26.
- Parkes, G. C., K. Whelan, and J. O. Lindsay. 2014. 'Smoking in inflammatory bowel disease: impact on disease course and insights into the aetiology of its effect', *J Crohns Colitis*, 8: 717-25.
- Parmar, A. S., N. Alakulppi, P. Paavola-Sakki, K. Kurppa, L. Halme, M. Färkkilä, U. Turunen, M. Lappalainen, K. Kontula, K. Kaukinen, M. Mäki, K. Lindfors, J. Partanen, P. Sistonen, J. Mättö, P. Wacklin, P. Saavalainen, and E. Einarsdottir. 2012. 'Association study of FUT2 (rs601338) with celiac disease and inflammatory bowel disease in the Finnish population', *Tissue Antigens*, 80: 488-93.

- Piovani, D., S. Danese, L. Peyrin-Biroulet, G. K. Nikolopoulos, T. Lytras, and S. Bonovas. 2019. 'Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses', *Gastroenterology*, 157: 647-59.e4.
- Pitts, N. B., and K. R. Ekstrand. 2013. 'International Caries Detection and Assessment System (ICDAS) and its International Caries Classification and Management System (ICCMS) - methods for staging of the caries process and enabling dentists to manage caries', *Community Dent Oral Epidemiol*, 41: e41-52.
- Porter, C. K., D. R. Tribble, P. A. Aliaga, H. A. Halvorson, and M. S. Riddle. 2008. 'Infectious gastroenteritis and risk of developing inflammatory bowel disease', *Gastroenterology*, 135: 781-6.
- Rautava, J., U. K. Gürsoy, A. Kullström, E. Könönen, T. Sorsa, T. Tervahartiala, and M. Gürsoy. 2020. 'An Oral Rinse Active Matrix Metalloproteinase-8 Point-of-Care Immunotest May Be Less Accurate in Patients with Crohn's Disease', *Biomolecules*, 10.
- Rizzo, A., F. Pallone, G. Monteleone, and M. C. Fantini. 2011. 'Intestinal inflammation and colorectal cancer: a double-edged sword?', *World J Gastroenterol*, 17: 3092-100.
- Rodrigues, E., N. Laranjeira, G. Nunes, L. Roque-Ramos, A. Vieira, and J. Fonseca. 2019. 'ARE CARIOGENIC BACTERIA THE MAJOR RISK FACTOR TO DENTAL CARIES IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS?', *Arq Gastroenterol*, 56: 118-23.
- Rowland, M., P. Fleming, and B. Bourke. 2010. 'Looking in the mouth for Crohn's disease', *Inflamm Bowel Dis*, 16: 332-7.
- Sairenji, T., K. L. Collins, and D. V. Evans. 2017. 'An Update on Inflammatory Bowel Disease', *Prim Care*, 44: 673-92.
- Samaranayake, L. P., W. Keung Leung, and L. Jin. 2009. 'Oral mucosal fungal infections', *Periodontol 2000*, 49: 39-59.
- Sandborn, W. J., S. Ghosh, J. Panes, I. Vranic, W. Wang, and W. Niezychowski. 2014. 'A phase 2 study of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in patients with Crohn's disease', *Clin Gastroenterol Hepatol*, 12: 1485-93.e2.
- Schirmer, M., A. Garner, H. Vlamakis, and R. J. Xavier. 2019. 'Microbial genes and pathways in inflammatory bowel disease', *Nat Rev Microbiol*, 17: 497-511.
- Schmidt, J., M. Weigert, C. Leuschner, H. Hartmann, D. Raddatz, R. Haak, R. F. Mäusberg, T. Kottmann, G. Schmalz, and D. Ziebolz. 2018. 'Active matrix metalloproteinase-8 and periodontal bacteria-interlink between periodontitis and inflammatory bowel disease?', *J Periodontol*, 89: 699-707.
- Seyedian, S. S., F. Nokhostin, and M. D. Malami. 2019. 'A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease', *J Med Life*, 12: 113-22.
- She, Y. Y., X. B. Kong, Y. P. Ge, Z. Y. Liu, J. Y. Chen, J. W. Jiang, H. B. Jiang, and S. L. Fang. 2020. 'Periodontitis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis', *BMC Oral Health*, 20: 67.
- Sipponen, Taina. 2020a. "Crohnin tauti." In *Lääkärin käsikirja [online]*. Saatavilla Internetissä (sisältyy Lääkärin tietokantoihin, vaati käyttäjätunnuksen): <http://www.terveysportti.fi>: Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.
- . 2020b. "Haavainen paksusuolitulehdus (colitis ulcerosa)." In *Lääkärin käsikirja [online]*. Saatavilla Internetissä (sisältyy Lääkärin tietokantoihin, vaati käyttäjätunnuksen): <http://www.terveysportti.fi>: Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.
- Slebioda, Z., E. Szponar, and A. Kowalska. 2014. 'Etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis and the role of immunologic aspects: literature review', *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 62: 205-15.

- Slots, J. 2017. 'Periodontitis: facts, fallacies and the future', *Periodontol 2000*, 75: 7-23.
- Sorsa, T., S. Alassiri, A. Grigoriadis, I. T. Räisänen, P. Pärnänen, S. O. Nwhator, D. R. Gieselmann, and D. Sakellari. 2020. 'Active MMP-8 (aMMP-8) as a Grading and Staging Biomarker in the Periodontitis Classification', *Diagnostics (Basel)*, 10.
- Stamatiades, G. A., P. Ioannou, G. Petrikos, and C. Tsioutis. 2018. 'Fungal infections in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review', *Mycoses*, 61: 366-76.
- Stein, J. M., F. Lammert, V. Zimmer, M. Granzow, S. Reichert, S. Schulz, C. Ocklenburg, and G. Conrads. 2010. 'Clinical periodontal and microbiologic parameters in patients with Crohn's disease with consideration of the CARD15 genotype', *J Periodontol*, 81: 535-45.
- Strauss, J., G. G. Kaplan, P. L. Beck, K. Rioux, R. Panaccione, R. Devinney, T. Lynch, and E. Allen-Vercoe. 2011. 'Invasive potential of gut mucosa-derived *Fusobacterium nucleatum* positively correlates with IBD status of the host', *Inflamm Bowel Dis*, 17: 1971-8.
- Sundh, B., I. Johansson, C. G. Emilson, S. Nordgren, and D. Birkhed. 1993. 'Salivary antimicrobial proteins in patients with Crohn's disease', *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 76: 564-9.
- Szymanska, S., M. Lördal, N. Rathnayake, A. Gustafsson, and A. Johannsen. 2014. 'Dental caries, prevalence and risk factors in patients with Crohn's disease', *PLoS One*, 9: e91059.
- Takahashi, N., and B. Nyvad. 2008. 'Caries ecology revisited: microbial dynamics and the caries process', *Caries Res*, 42: 409-18.
- Tjonneland, A., K. Overvad, M. M. Bergmann, G. Nagel, J. Linseisen, G. Hallmans, R. Palmqvist, H. Sjodin, G. Hagglund, G. Berglund, S. Lindgren, O. Grip, D. Palli, N. E. Day, K. T. Khaw, S. Bingham, E. Riboli, H. Kennedy, and A. Hart. 2009. 'Linoleic acid, a dietary n-6 polyunsaturated fatty acid, and the aetiology of ulcerative colitis: a nested case-control study within a European prospective cohort study', *Gut*, 58: 1606-11.
- Toh, J. W. T., N. Wang, C. J. Young, Mjfx Rickard, A. Keshava, P. Stewart, V. Kariyawasam, and R. Leong. 2018. 'Major Abdominal and Perianal Surgery in Crohn's Disease: Long-term Follow-up of Australian Patients With Crohn's Disease', *Dis Colon Rectum*, 61: 67-76.
- Torres, J., S. Mehandru, J. F. Colombel, and L. Peyrin-Biroulet. 2017. 'Crohn's disease', *Lancet*, 389: 1741-55.
- Trojanowska, D., M. Zwolinska-Weislo, M. Tokarczyk, K. Kosowski, T. Mach, and A. Budak. 2010. 'The role of *Candida* in inflammatory bowel disease. Estimation of transmission of *C. albicans* fungi in gastrointestinal tract based on genetic affinity between strains', *Med Sci Monit*, 16: Cr451-7.
- Ungaro, R., S. Mehandru, P. B. Allen, L. Peyrin-Biroulet, and J. F. Colombel. 2017. 'Ulcerative colitis', *Lancet*, 389: 1756-70.
- Vavricka, S. R., C. N. Manser, S. Hediger, M. Vögelin, M. Scharl, L. Biedermann, S. Rogler, F. Seibold, R. Sanderink, T. Attin, A. Schoepfer, M. Fried, G. Rogler, and P. Frei. 2013. 'Periodontitis and gingivitis in inflammatory bowel disease: a case-control study', *Inflamm Bowel Dis*, 19: 2768-77.
- Vavricka, S. R., G. Rogler, C. Gantenbein, M. Spoerri, M. Prinz Vavricka, A. A. Navarini, L. E. French, E. Safroneeva, N. Fournier, A. Straumann, F. Froehlich, M. Fried, P. Michetti, F. Seibold, P. L. Lakatos, L. Peyrin-Biroulet, and A. M. Schoepfer. 2015. 'Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the

Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort', *Inflamm Bowel Dis*, 21: 1794-800.

Ventham, N. T., N. A. Kennedy, E. R. Nimmo, and J. Satsangi. 2013. 'Beyond gene discovery in inflammatory bowel disease: the emerging role of epigenetics', *Gastroenterology*, 145: 293-308.

Zhang, L., X. Gao, J. Zhou, S. Chen, J. Zhang, Y. Zhang, B. Chen, and J. Yang. 2020. 'Increased risks of dental caries and periodontal disease in Chinese patients with inflammatory bowel disease', *Int Dent J*, 70: 227-36.

Parodontit. God medicinsk praxis-rekommendation. Arbetsgrupp tillsatt av Finska Läkarföreningen Duodecim och Finska Tandläkarsällskapet Apollonia. Helsingfors: Finska Läkarföreningen Duodecim, 2021 (hänvisning 08.05.2021). Tillgänglig på internet: www.kaypahoito.fi

Karies (hantering). God medicinsk praxis-rekommendation. Arbetsgrupp tillsatt av Finska Läkarföreningen Duodecim och Finska Tandläkarsällskapet Apollonia rf. Helsingfors: Finska Läkarföreningen Duodecim, 2020 (hänvisning 08.05.2021). Tillgänglig på internet: www.kaypahoito.fi

Kansanterveyslaitos. Suomalaisten aikuisten suunterveys. Terveys 2000-tutkimus. Kansanterveyslaitoksen julkaisuja B16/2004:88-97,
<http://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/78322/2004b16.pdf>